

일차단독요법에서의 라모트리진과 카바마제핀의 비교: 다기관 개방형 임상연구

한국 라모트리진 연구회

An Open, Randomized, Multicenter Comparative Clinical Trial of Lamotrigine and Carbamazepine as Initial Monotherapy in Previously Untreated Epilepsies

Korean Lamotrigine Study Group

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of lamotrigine compared to carbamazepine as the initial drug for previously untreated epilepsies.

Methods: Previously untreated epileptic patients were randomly allocated into the lamotrigine (LTG) and the carbamazepine (CBZ) groups in 2 : 1 ratio. During titration phase, starting dose of LTG was 25 mg/day, which was increased to 50 mg/day, 100 mg/day, and 200 mg/day every 2 weeks, while CBZ was started with 100 mg/day and increased to 200 mg/day, 400 mg/day, and 600 mg/day accordingly. The maintenance phase varied from 24 weeks to 44 weeks. The primary efficacy measure was the completion rate and the secondary efficacy measures were the seizure remission rate for 24 weeks and the time to first seizure during the maintenance phase. The safety measures included the incidence of adverse events (AEs), and the premature withdrawal rate related to AEs.

Results: A total of 393 patients were recruited and randomly al-

located into LTG group (n=264) and CBZ group (n=129). The completion rate was 65% in LTG group and 70% in CBZ group (p=0.51). Comparison of the seizure remission rate for 24 weeks and the time to first seizure were not different between the two drugs. Premature withdrawal rate due to AEs was 9.1% in LTG group and 7.8% in CBZ group (p=0.66) and skin rash was the most frequent cause of early drug withdrawal in both groups. Among patients who had completed the trial as scheduled, more patients in the LTG group than CBZ were taking the initial target dose or less (89% and 73%, p=0.001).

Conclusion: The efficacy and safety of LTG and CBZ as initial drug were comparable; however, LTG was more effective than CBZ at their initial target doses. (J Korean Epilep Soc 2008;12(1):27-34)

KEY WORDS: Monotherapy · Completion rate · Seizure remission rate · Adverse events.

서 론

간질의 약물치료는 간질의 유형 및 간질증후군의 진단과 환자의 특성에 맞는 일차약제를 선택하여 적절한 용량을 투여하는 단독약물요법으로 시작되며, 이에 의해 환자의 약 50%에서 발작의 관해가 이루어진다. 만일 일차 단독약물요법이 실패하게 되면 두 번째 약물을 선택하여 단독요법을 실시하거나 또는 두 가지 약제의 복합투여를

시행하게 되는데, 이때의 발작 관해율은 약 20%이다.¹ 만일 이차약제의 단독 또는 복합투여에도 불구하고 발작이 재발하는 경우에는 다음 약제들의 단독 또는 복합투여에 의하여 발작의 관해가 이루어질 가능성이 현저히 떨어지게 되므로, 흔히 약물저항성 또는 난치성 간질로 간주하게 된다. 따라서 간질의 약물치료에서 가장 중요한 관건은 일차약제의 단독요법이라고 할 수 있고, 이의 성패는 간질의 예후를 측정하는 중요한 지표가 되기 때문에,^{1,2} 항간질약(antiepileptic drug: 이하 AED)의 임상적 유용성은 일차단독투여약제로써의 효과와 안전성에 의해 크게 좌우된다고 할 수 있다.

1992년에 비가바트린(vigabatrin: 이하 VG)과 조니사마이드(zonisamide: 이하 ZNS)가 국내에서 시판허가를 획득한 이후에 가바펜틴(gabapentin: 이하 GBP), 라모트리진(lamotrigine: 이하 LTG), 옥스카바제핀(Oxcarbazepine)

Received 18 December 2007

Accepted 14 July 2008

Corresponding author: Byung In Lee, M.D., Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
E-mail: bilee@yuhs.ac

본 연구는 한국 GlaxoSmithKline의 후원에 의하여 이루어졌으며, 각 연구기관의 임상관리위원회의 승인 하에 시행되었다.

pine: 이하 OXC)과 토피라메이트(topiramate: 이하 TPM)가 국내에 소개되어 널리 사용되고 있고, 최근에는 레벤티라세탐(levetiracetam: 이하 LVT)과 프리가바린(pregabalin: PGB)이 국내사용허가를 획득하였다. 이러한 새로운 AEDs중에서 GBP, LTG, OXC, TPM은 일차단독약물요법으로써의 유용성에 대한 국제적 임상연구들이 시행되었으며, 최근 미국신경과학회에서는 이에 근거하여 이들을 일차약제로 추천한 바 있다.³ 그러나 국내에서는 ZNS의 경우에만 일차약제로써의 유용성에 대한 임상연구가 시행되었으며,⁴ 다른 약제들의 경우에는 국내 임상자료가 축적되어 있지 못한 상태이다.

LTG는 1996년 국내에서 사용허가를 받은 약제로써, 현재 90여 개국에서 널리 사용되고 있는 새로운 항간질약이다. LTG의 작용기전은 전압의존성 소디움통로(voltage-dependent Na^+ -channel)와 고전압활성칼슘통로(high voltage activated Ca^{++} -channel)의 억제인 것으로 알려져 있고,⁵ 부분간질과 전신간질 모두에서 효과가 입증된 광범위 항간질약(broad-spectrum AED)이다.⁶ LTG의 임상연구는 1980년대부터 시작되었으며, 초기의 임상연구들은 난치성 간질 환자들을 대상으로 한 병용투여 약제로써의 임상적 유용성을 입증하였으며, 1990년대 중반부터는 AED치료를 받지 않았던 환자들을 대상으로 한 일차 단독투여약제로써의 임상적 유용성에 대한 검증이 주류를 이루었다.

Brodie 등⁷은 260명의 새로이 진단된 간질환자들에서 LTG와 카바마제핀(carbamazepine: 이하 CBZ)의 단독요법에 대한 유용성을 이중맹검형태로 비교하였는데 발작의 관해율은 동등하였으나, 부작용과 연구종료율에서는 LTG군이 더 우수하다고 보고하였다. Steiner 등⁸은 동일한 형태로 LTG와 페니토인(phenytoin: 이하 PHT)의 유용성을 비교하였는데, 두 약제의 효과와 안전성이 서로 동등하였고, 삶의 질 척도에서만 LTG가 PHT에 비하여 더 우수한 것으로 보고하였다. 그 이외에, Reunanen 등⁹과 Nieto-Barrera 등¹⁰은 각각 개방형 임상연구를 통하여 LTG와 CBZ의 효과를 비교하였다. Reunanen 등⁹의 연구에서는 LTG 100 mg/day 투여군, LTG 200 mg/day 투여군과 CBZ 600 mg/day 투여군을 비교하였고, 효과에서는 유의한 차이가 없었으나 부작용의 발생률이나 부작용에 의한 조기탈락율에서는 모두 LTG군이 더 우수하였다. Nieto-Barr 등¹⁰의 연구에서는 효과와 부작용의 발생률이 모두 동등하였으나 부작용에 의한 조기탈락률은 CBZ군에서 더욱 많았다. 이러한 연구결과들을 요약하면 LTG의 일차약제로써의 효과는 CBZ와 동등하고, 안전성이나 내약성의

측면에서는 LTG가 CBZ에 비하여 동등하거나 더 우수한 것으로 평가할 수 있다.

그러나 이러한 모든 연구들이 서구인을 대상으로 하여 시행되었기 때문에 한국인을 대상으로 한 일차약제로써의 LTG의 임상적 적용에는 심각한 한계가 있을 수 밖에 없고 이를 극복하기 위해서는 한국인을 대상으로 한 적절한 임상연구가 필수적이라고 할 수 있다. 이에 대한간질학회에서는 한국 라모트리진 연구회를 구성하여 일차약제로써의 LTG의 유용성을 CBZ와 비교하는 무작위조절 임상연구(randomized controlled clinical trial)를 시행하게 되었다.

대상과 방법

이 임상연구는 무작위조절 개방형 다기관 임상연구(randomized controlled open multicenter clinical trial)로써, 국내 20개 기관에서 24명의 연구자가 참여하였다. 대상환자는 새롭게 간질로 진단되었거나 또는 모집 전 1년 이상 AED치료를 받지 않았던 환자였으며, 단 응급치료로써 지난 1년 동안 2주 이내의 AED치료를 받았던 경우는 연구에 포함하였다. 대상환자의 포함기준은 16세 이상으로 부분발작(partial onset seizure)이나 대발작(generalized tonic-clonic seizure)이 발생한 환자였으며, 발작의 횟수는 과거 24주 동안 최소 2회 이상의 발작을 경험했으며 최근 12주 동안 1회 이상의 발작이 있던 경우이었다. 24시간 동안 2회 이상의 발작이 발생한 경우는 1회로 처리하였다. 부분발작의 경우는 객관적으로 증상이 인지되는 발작, 즉 단순부분운동발작, 부분복합발작과 이차적으로 진행된 대발작으로써, 전구증상(aura)만 있는 경우는 제외하였다. 제외기준은 소발작(absence seizure)이나 근간대성 발작(myoclonic seizure)이 있는 경우, 진행성 신경계 질환이 있는 환자, 심각한 신체적 질병이 있는 환자, 실험실 검사상, 크레아티닌(creatinine)이 ≥ 2.0 mg/dl이거나, glutamate oxaloacetate transaminase 또는 glutamate pyruvate transaminase가 정상치의 두 배 이상 되는 경우(실험실 검사상 다른 이상이 있는 경우에는 연구자의 판단에 따름), 가임기 여성으로서 적절한 피임법을 사용하지 않는 경우, 임신부나 수유부, 알코올이나 약물중독자, 과거에 LTG나 CBZ를 복용했던 경험이 있는 경우이었다.

무작위 배정은 SAS system을 사용하여 컴퓨터에서 추출된 난수표를 근거로 블록크기를 3으로 한 후에 LTG : CBZ = 2 : 1의 무작위 할당표를 만들었으며, 이에 따라 환

자의 방문순서대로 배정하였다. 임상연구에 필요한 대상 환자의 수(sample size)는 연구종료율을 기준으로 하여 계산하였는데, 이는 계획대로 연구를 종료한 환자와 모집 후 52주째까지 연구에 남아 있는 환자들의 비율로써, Brodie 등⁷의 연구에서 관찰된 CBZ군의 연구종료율(51%)과 LTG군의 연구종료율(65%)의 차이에 근사한 15%를 잡았다. 유의수준(α)은 0.05이었으며, LTG군의 예수는 CBZ군의 2배($N_1=2N_2$), 제2종 과오(β)는 0.20으로 하여 검정력(power of test)은 80%로 정하였으며, 수식에 대입하여 피험자수를 계산한 결과 CBZ군은 128명, LTG군은 256명으로 총 384명의 피험자수가 필요한 것으로 계산되었다.

연구 프로토콜은 환자의 무작위 배정 후에 8주간의 용량조절기와 24~44주 동안의 유지기로 구성되었다. 용량조절기에서 LTG군의 초기 용량은 25 mg/day, CBZ군은 100 mg/day 이었으며, LTG군의 경우에는 3주차, 5주차와 7주차에 각각 50 mg/day, 100 mg/day, 200 mg/day로 증량하였고 CBZ군은 각각 200 mg/day, 400 mg/day, 600 mg/day로 증량한 후에 유지기로 이행하였다. 유지기로 이행할 수 있는 최소용량은 LTG 100 mg/day와 CBZ 400 mg/day로써, 만일 부작용이나 다른 이유에 의하여 용량조절기의 종료시까지 최소용량 미만의 용량을 복용하는 환자는 연구에서 제외하였다. 유지기 동안에는 매 4주마다의 방문을 통하여 문진, 신경학적 검사 및 경련일기의 작성을 통하여 부작용의 유무와 발작의 유무 및 약제의 순응도를 검사하였으며, 발작이 있었던 경우는 4주마다 LTG 100 mg/day 또는 CBZ 200 mg/day씩의 용량을 증가하도록 하였으며, 최대용량(LTG \leq 500 mg/day, CBZ \leq 1,200 mg/day)을 복용하는데도 불구하고 발작이 재발했을 경우에는 약제의 실패로 규정하여 연구를 종료시켰다. 또한 부작용이 발생하여 약제의 용량을 줄일 경우에도 4주마다 LTG 100 mg/day, CBZ 200 mg/day의 단위로 감량하였는데 이 경우에도 환자의 복용용량이 최소용량(LTG 100 mg/day, CBZ 200 mg/day)에 미달하는 경우에는 조기 탈락시켰다. 약제의 순응도는 70%를 기준으로 하여 이에 미달하는 경우에는 연구에서 탈락시켰다.

이 임상연구의 일차 유효성 평가는 24주 동안의 발작 관해가 이루어져서 연구가 종료된 증례와 발작의 재발이 있어서 용량조절을 하면서 탈락되지 않고, 52주차까지 연구가 진행되었던 환자들을 합하고 이를 대상환자수로 나눈 연구종료율이었으며, 이차 유효성평가는 유지기간 중 24주 동안 발작의 관해가 이루어진 환자의 비율과 용량조절기 이후부터 첫 발작이 재발할 때까지의 시간이었다. 안

전성 평가는 부작용의 발생빈도(treatment-emergent adverse events)와 부작용에 의한 조기탈락율이었다.

모든 통계학적 분석은 ITT (intention-to-treatment)의 원칙에 의거하였으며, LOCF (last observation carried forward)를 적용하여 결측자료가 발생할 시에는 이를 보완하여 실시하였다. 통계학적 분석방법으로는 student's t-test, ANOVA등의 기초적인 방법과 survival analysis를 이용하였다. 인구 통계학적 기초자료의 비교는 t-test, chi-square test를 사용하였고, 환자종료율은 Kaplan-Meier curve를 사용하고 통계학적 차이는 log-rank와 Wilcoxon test를 이용하여 검증하였다. 기타 제반 변수에 대한 다변량분석(multivariate analysis)은 로지스틱 회귀분석(logistic regression)을 이용하여 검증하였다.

시험기간 동안에 보고된 모든 부작용은 CRF (case record form)에 기록하고 도표화 한 후에 이상반응 비율을 구하였으며 chi-square test를 사용하여 동등성에 대한 분석을 시행하였다.

결 과

이 임상연구는 2002년 7월에 첫 환자가 등록되어 2004년 4월까지 환자의 모집이 완료되었다. 총 393명의 환자가 모집되어 264명은 LTG군에 129명은 CBZ군으로 배정되었으며, 이들 중 4주이상 약제를 투여하여 유효성 평가가 가능하였던 환자는 LTG군이 252명, CBZ군이 122명이었다. 8주간의 용량조절기를 거쳐서 유지기로 이행한 환자는 LTG군이 212명, CBZ군이 109명이었고 계획대로 연구가 종료된 환자는 LTG군이 165명, CBZ군이 85명이었다(Figure 1).

시험대상환자의 인구학적 정보의 비교에서는 환자의 연령, 발작의 유형 및 빈도에서 양군간에 유의한 차이가 관찰되었으며(Table 1), 이러한 차이가 본 연구의 결과에 영향을 미치는지를 확인하기 위하여 다변량분석(multivariate logistic regression)을 시행하였다. 그 분석결과에서 양군간의 인구학적 정보의 차이가 일차 유효성 변수인 연구종료율에 특별한 영향을 미치지 않았다는 것이 확인됨으로써, 본 임상연구결과의 신뢰성이 부여 되었다(Table 2).

유효성 평가

이 임상연구의 일차 유효성평가인 연구종료율은 LTG는 65%(165명), CBZ는 70%(85명)로써 양군간에 차이가 없었다($p=0.51$) (Figure 2). 연구 종료 시에 복용하고 있는 약제의 용량은 LTG군 205.3 \pm 67.7 mg/day이었으며,

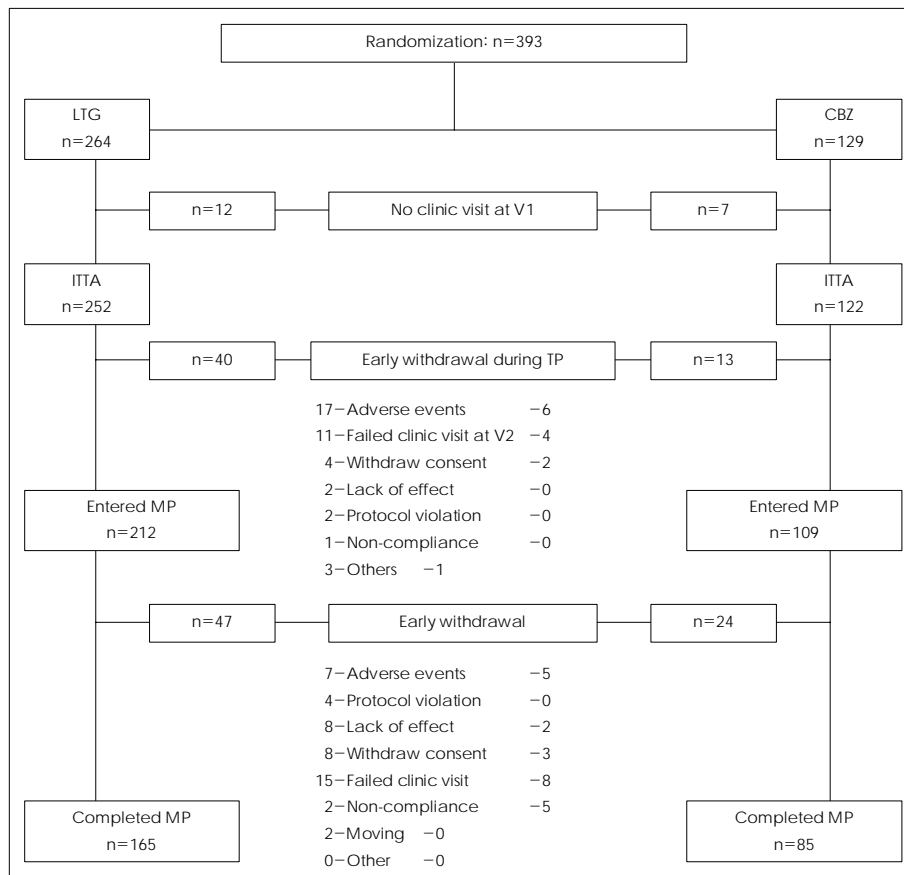


Figure 1. Flow diagram of the study. LTG, lamotrigine; CBZ, carbamazepine; ITTA, intention-to-treat analysis; MP, maintenance phase; TP, titration phase.

Table 1. Demographic data of study patients

| Variable | LTG (n=264) | CBZ (n=129) | p-value |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Age (mean \pm SD) | 34.03 \pm 16.19 | 37.77 \pm 15.96 | 0.032 |
| Male | 153 (58.0%) | 86 (66.7%) | 0.096 |
| Median number of Sz<Seizure (range) | | | |
| For last 6 months | 3.0 (1-180) | 3.0 (1.0-108) | 0.008 |
| For last 3 months | 2.0 (1-180) | 2.0 (1-100) | 0.009 |
| Seizure types | | | |
| Partial seizure | 185 (70.1%) | 103 (80.0%) | 0.040 |
| GTC | 79 (29.9%) | 26 (20.0%) | 0.017 |
| Past history | | | |
| Febrile convulsion | 19 (7.3%) | 15 (11.7%) | 0.149 |
| Remote CNS insults | 40 (15.3%) | 13 (10.2%) | 0.167 |
| Family history | 8 (3.1%) | 4 (3.1%) | 0.980 |
| MRI-focal abnormality | 74 (28.0%) | 43 (33.3%) | 0.100 |

GTC, generalized tonic-clonic seizure

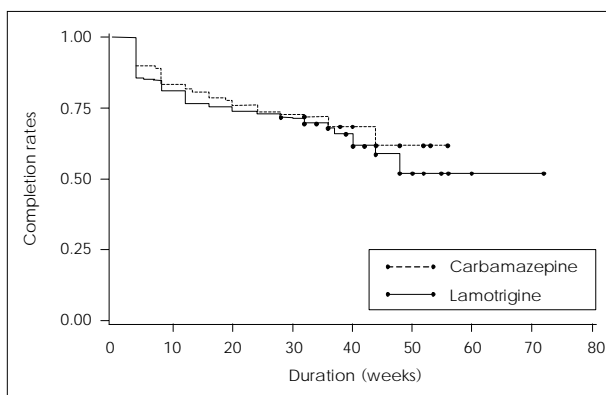
CBZ군은 643.5 ± 191.8 mg/day이었다. 종료한 환자의 경우에서 초기목표용량 또는 그 이하의 용량을 복용하는 환자는 LTG (≤ 200 mg/day)군이 147명(89%), CBZ (≤ 600 mg/day)군은 62명(73%)으로 유의한 차이가 있었다($p=0.001$).

유지기로 이행하여 24주 동안의 발작 관해가 이루어진 환자는 LTG군이 212명중 160명(63%), CBZ군이 109

명중 79명(65%)이었는데, 이 중에서 144명(LTG군)과 64명(CBZ군)은 각각 유지기로 이행하여 발작의 재발 없이 24주 동안의 발작 관해가 이루어졌으며, 유지기로 이행한 후에 발작이 재발한 경우는 LTG군이 26명(12.3%), CBZ군이 17명(15.9%)으로 두 군간의 차이가 없었고($p=0.31$), 이중에서 약제의 용량을 증가시킨 후에 24주 동안 발작의 관해가 이루어진 환자는 각각 16명(54%)과 15명

Table 2. Multivariate logistic regression analysis of demographic variables affecting the completion rate (ITTA)

| Variable | Odds ratio | 95% CI | |
|--------------------------|------------|--------|-------|
| | | Lower | Upper |
| Drug (LTG) | 1.354 | 0.828 | 2.215 |
| Age | 1.003 | 0.989 | 1.018 |
| Median number of seizure | | | |
| For last 6 months | 0.963 | 0.911 | 0.018 |
| For last 3 months | 1.081 | 0.974 | 1.199 |
| Seizure types | | | |
| Partial seizure | 0.832 | 0.195 | 3.553 |
| GTC | 0.451 | 0.105 | 1.939 |

**Figure 2.** Completion rates of each treatment group during study progress (ITTA).

(88%)이었다($p=0.085$).

이차유효성 평가인 유지기로 이행한 후 첫 번째 발작이 재발할 때까지의 기간은 LTG군에서는 16.4 ± 8.0 일, CBZ군에서는 15.7 ± 8.2 일로 양군간에 차이가 없었다($p=0.71$). 이상의 유효성 평가를 종합하면 LTG와 CBZ의 유효성은 서로 동등하다고 결론을 내릴 수 있으며, 단지 초기목표 용량이나 그 이하의 용량을 복용하고 있었던 환자들의 비교에서만 발작관해율에 있어서 LTG가 CBZ보다 더 우수하였다($p=0.006$).

안전성 평가

안전성 평가척도인 부작용의 발생률은 LTG군이 72명 (28%), CBZ군이 42명 (33%)으로써 유의한 차이가 없었으며($p=0.28$). 빈번히 관찰된 부작용의 종류를 보면 LTG군에서는 피부발진(12.6%), 어지럼증(5.9%), 두통(4.3%)이었으며, CBZ군에서는 어지럼증(9.8%), 피부발진(8.1%), 두통(7.3%), 졸음(9.8%)이었으며(Table 3), 양군간의 비교에서 유의한 차이가 관찰된 부작용은 없었다. 실험실 검사상 간효소치가 비정상적으로 올라간 경우는 LTG군에서는 없었고, CBZ군에서는 2명에서 증가하였으나 임상

Table 3. Treatment-emergent adverse events found in $\geq 1\%$ of study patients

| Adverse events | LTG (n=252) | CBZ (n=122) | p-value |
|-----------------------|-------------|-------------|--------------------|
| Rash | 32 (12.6%) | 10 (8.1%) | 0.068* |
| Dizziness | 15 (5.9%) | 12 (9.8%) | 0.526* |
| Headache | 11 (4.3%) | 9 (7.3%) | 0.234* |
| Purpitis | 7 (2.7%) | 1 (0.8%) | 0.281 [†] |
| Nausea/Vomiting | 3 (1.1%) | 3 (2.4%) | 0.399 [†] |
| Somnolence | 0 | 7 (5.7%) | — |
| Asthenia | 2 (0.7%) | 2 (1.6%) | 0.599 [†] |
| Dyspepsia | 2 (0.7%) | 1 (0.8%) | 1.000 [†] |
| Abnormal liver enzyme | 0 | 2 (1.6%) | — |
| Alopecia | 2 (0.7%) | 0 | — |

*Chi-square test, [†] Fisher's exact test

Table 4. Adverse events leading to early withdrawal from the study

| Adverse events | LTG (n=264) | CBZ (n=129) | p-value |
|----------------|-------------|-------------|--------------------|
| Rash | 12 (4.53%) | 5 (3.91%) | 0.759* |
| Dizziness | 8 (3.03%) | 2 (1.55%) | 0.508 [†] |
| Headache | 5 (1.89%) | 1 (0.78%) | 0.668 [†] |
| Nausea | 3 (1.14%) | 0 | 0.553 [†] |
| Alopecia | 1 (0.38%) | 0 | 1.000* |
| Asthenia | 1 (0.38%) | 0 | 1.000* |
| Dyspepsia | 0 | 1 (0.78%) | 0.328 [†] |
| Fatigue | 1 (0.38%) | 0 | 1.000* |
| Leukopenia | 1 (0.38%) | 0 | 1.000* |
| Pruritis | 1 (0.38%) | 0 | 1.000* |
| Somnolence | 0 | 1 (0.78%) | 0.328 [†] |

*Chi-square test, [†] Fisher's exact test

적으로 의미있는 수준은 아니었다. 부작용 때문에 연구에서 조기탈락한 증례는 LTG군이 24명(9.1%)이었으며, CBZ군은 10명(7.8%)으로써, 유의한 차이가 없었는데($p=0.66$), 양군 모두에서 피부발진이 가장 흔한 원인이었다(LTG: 4.5%, CBZ: 3.9%; $p=0.76$) (Table 4). 대부분의 피부발진은 양군 모두에서 용량조절기(8주)동안에 발생하였는데, LTG의 경우에는 50 mg/day의 용량을 복용할 때에 그 빈도가 가장 높았고, 80% 이상에서 100 mg/day 또는 그 이하의 용량을 복용하는 중에 발생하였다. 반면에 CBZ군에서의 피부발진 발생률은 처음 용량인 100 mg/day와 초기목표용량인 600 mg/day를 복용하는 중에 가장 높은 양봉(double peak)의 분포를 나타내었다(Figure 3).

고 찰

이 임상연구는 국내에서는 ZNS에 이어서 두번째로 시행된 일차단독약물요법의 비교 임상연구로써, 새로운 항간질약인 LTG와 기존의 대표약제인 CBZ의 유효성을 무작위 배정 개방형 다기관 임상연구를 통하여 비교하였다.

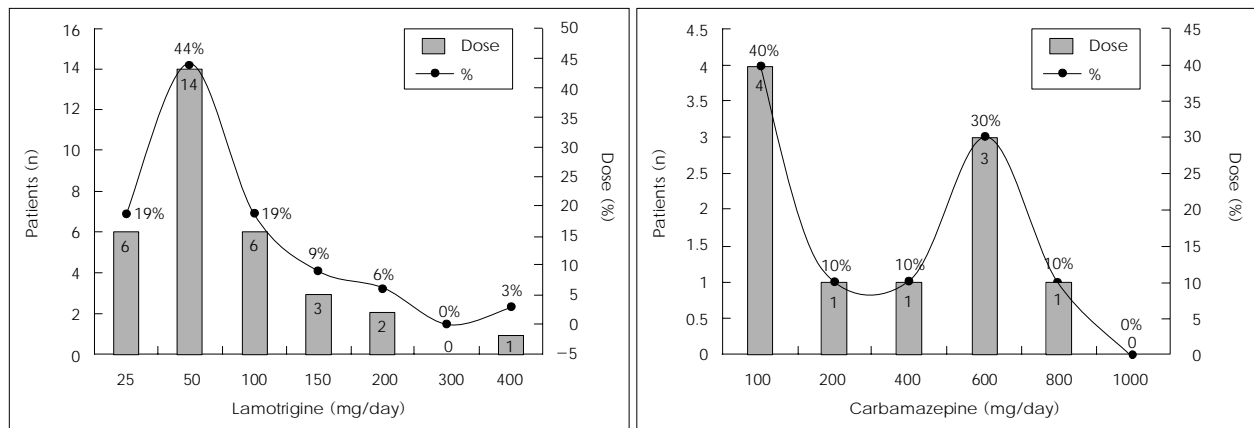


Figure 3. Relationship between incidences of skin rash and dose of study drugs.

이 연구 결과는 두 약제가 서로 동등한 효과를 지니고 있다는 것을 제시하였는데, 이는 과거 시행되었던 외국의 임상연구들과 일치한다. 무작위 배정 개방형 임상연구인 Reunanen 등⁹의 연구에서는 LTG 100 mg/day, LTG 200 mg/day와 CBZ 600 mg/day의 세 군을 비교하였는데, 24주 동안 발작관해율이 각각 51.3%, 60.4%와 54.7%로 유의한 차이는 없었으나, LTG 200 mg/day군에서 가장 높았는데, 이는 본 연구에서 초기목표용량 또는 그 이하 ($LTG \leq 200$ mg/day, $CBZ \leq 600$ mg/day)를 복용하면서, 24주 동안의 발작관해가 이루어진 환자의 비율(LTG 군 58%, CBZ군 49%)과 매우 유사하여, 초기목표용량에서의 발작관해율에 있어서는 LTG가 CBZ보다 더 우수하다는 것을 시사한다. 다른 개방형 임상연구인 Nieto-Barrera 등¹⁰의 연구는 본 연구와 같이 환자의 상태에 따라서 필요한 용량을 투여하는 형태로 진행되었는데 16주 동안의 발작관해율은 LTG군이 65%, CBZ군이 73%로써 CBZ군이 약간 더 우수하였으나, 유의한 차이는 없었다. 이중맹검연구인 Brodie 등⁷의 연구에서는 24주 동안의 발작관해율은 LTG군이 39%, CBZ군이 38%로 동등하였지만, 48주째의 연구종료율이 LTG군이 65%, CBZ군은 51%로써 유의한 차이를 보여서, 본 연구에서 관찰된 LTG 66%와 CBZ 70%의 결과와는 일치하지 않았는데, 그 이유는 두 연구에서 관찰된 안전성의 차이에 기인하였다. 반면에 Steiner 등⁸이 시행하였던 LTG와 PHT의 이중맹검비교 임상연구에서는 연구종료율이 각각 48%와 47%로서 두 약제간의 차이가 없었다. Gamble 등¹¹은 과거에 시행되었던 LTG와 CBZ를 비교한 무작위 임상연구들을 검토하고 메타분석을 시행하였는데, 발작의 억제효과에서는 두 약제가 동등하거나 또는 CBZ가 약간 더 우수한 경향을 보였던 반면에, 안전성에서는 LTG가 CBZ보다 확실히 더 우수하였다고 보고하였다. 최근에 보고 되었

으며, 부분간질 환자에서 CBZ, GBP, LTG, OXC, TPM의 임상적 효능을 비교한 대규모 개방형 임상 연구에서도,¹² 효과 면에서는 LTG와 CBZ가 다른 약제들에 비하여 동등하게 우수하였고, 안전성에서는 LTG가 가장 우수하여 약제의 잔여율(retention rate)이 가장 높은 것으로 관찰 되었다.

본 연구에서는 시험약제의 안전성 평가척도로써 부작용의 발생을 및 부작용 때문에 발생한 조기탈락율을 분석하였는데, 부작용의 발생율은 LTG군이 27%, CBZ군이 33%로써 유의한 차이가 없었다. Reunanen 등⁹의 연구에서는 부작용의 발생률이 LTG 100 mg/day군, LTG 200 mg/day군과 CBZ 600 mg/day군에서 각각 53%, 58%와 66%로써, CBZ군에서 LTG 100 mg/day군보다 유의하게 높았으나, LTG 200 mg/day군과의 비교에서는 유의한 차이가 없었다. Nieto-Barrera 등¹⁰의 연구에서도 부작용의 발생율은 LTG군 57%, CBZ군 58%로 차이가 없었다. 부작용의 종류는 연구마다 차이가 있어서 각각의 연구들을 서로 비교하기가 어려운데, 3개의 무작위 배정 연구들을 모아서 분석한 자료와 비교하면,¹³ LTG군에서의 부작용은 두통, 무력감, 피부발진, 오심, 어지러움증, 졸음 등이 빈번하였고, CBZ군에서는 무력감, 졸음, 운동실조가 더 빈번한 것으로 관찰되었다. 본 연구에서 시행한 양군간의 비교에서는 LTG군과 CBZ군간에 유의한 차이가 있었던 부작용은 관찰되지 않았다.

부작용에 기인한 조기탈락율은 기존의 임상연구에서는 모두 CBZ가 LTG에 비하여 유의하게 높은 결과가 보고되므로써 LTG의 상대적 안전성을 입증하는 결과로 제시되었는데, 본 연구에서는 LTG군이 9.0%, CBZ군이 7.8%로써 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 조기탈락을 유도한 가장 흔한 부작용은 양군 모두에서 피부발진이었으며(LTG 4.5%, CBZ 3.9%), 이중에서 입원을 요하였던 경우는 3

명이었고 이들은 모두 LTG군에 속한 환자이었다. 그러나 Steven Johnson Syndrome으로 진단된 경우는 없었고, 약제투여의 중지 후에 모두 정상으로 회복되었다. 피부발진 이외의 부작용으로는 LTG의 경우에 두통과 어지러움증이 제일 많았는데, 이들의 빈도와 심한 정도는 양군간에 유의한 차이가 없었다.

본 임상시험의 결과를 기존의 임상연구들과 비교하였을 때 발작관해율의 동등성은 일치하였으나, 연구종료율에서는 Brodie 등⁷이 보고한 LTG의 상대적 우수성을 관찰할 수 없었는데, 그 중요한 이유는 본 임상연구의 안전성 평가에서 기존의 연구들이 제시한 LTG의 상대적 우수성을 입증할 수 없었기 때문이었다. 반면에 초기목표용량 또는 그 이하의 용량에서의 발작관해율은 LTG가 더 우수하였으며 양군에서 모두 피부발진이 중요한 부작용임을 확인 할 수 있었다. 기존의 연구들은 피부발진의 빈도가 CBZ군에서 더 많다고 보고하였지만 본 연구에서는 이러한 차이를 관찰할 수 없었으며, 피부발진의 빈도 자체가 양군 모두에서 기존의 연구들에 비해 현저히 적었다. 이는 본 연구에서의 용량조절기간이 8주로써 다른 연구들에 비하여 더 길었고 약제의 용량증가 속도가 훨씬 느렸다는 것과 연관성이 있었을 것으로 추측되며, 이러한 용량조절기간의 연장이 피부발진의 빈도와 다른 부작용의 발생을 줄이는 데에 있어서 LTG군보다 CBZ군에서 상대적으로 더 유효하였을 가능성을 추측해 볼 수 있다. 또한 기존의 외국 임상연구들에서는 CBZ정을 사용하였던 반면에 본 연구에서는 CBZ 서방정(CBZ-CR)을 사용하였다는 점이, 약제들 간의 안전성 분석에 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수 없다. 피부발진의 발생과 용량 또는 시기와의 관계는 양군간에 약간의 차이가 관찰되었는데, LTG군의 경우에는 50 mg/day의 용량을 복용 중(또는 초기 4주 이내)에 가장 높았다가 급격히 빈도가 떨어지는 양상을 보여주었지만, CBZ군의 경우에는 100 mg/day(초기 2주 이내)과 600 mg/day (6~8주)을 복용할 때에 가장 높은 양봉(double peak)의 형태를 나타냄으로써, 서로 다른 양상을 관찰할 수 있었는데, 그 원인은 확실치 않지만 각각의 약물에 의한 대사효소의 자가유도현상과 관련성이 있을 것으로 추측할 수 있다.

본 임상연구를 진행하는 데에 있어서 중요한 문제점으로 부각되었던 것은 연구 도중, 추적관찰이 안되어서 조기탈락한 경우와 유지기간 중에 용량을 최고용량까지 올리지 않은 상태에서 “효과 없음”으로 하여 탈락한 환자의 수가 LTG군에서 현저히 많았다는 사실인데, 이는 LTG의 가격이 고가인 이유로서 환자의 경제적 부담감에 기

인하였을 가능성이 높다. 따라서 추후의 임상시험에서는 비록 현재 시판중인 약제라 하더라도 연구기간 동안에는 약제의 공급을 무상으로 하여 동등한 입장에서 연구를 시행하여야 할 것이다.

한국 라모트리진 연구회(Korean Lamotrigine Study Group)

이병인(P.I): 연세의대 신경과
 김명규: 전남의대 신경과
 김병건: 을지의대(노원병원) 신경과
 김상호: 동아의대 신경과
 김옥준: 중문의대(분당차병원) 신경과
 김재문: 충남의대 신경과
 김정연: 인제의대(상계백병원) 신경과
 김지연: 대구 가톨릭병원 신경과
 박건우: 고대의대 신경과
 박형국: 순천향의대(천안병원) 신경과
 송홍기: 한림의대(강동성심병원) 신경과
 신동진, 신원철: 가천의대(인천길병원) 신경과
 이상건: 서울의대 신경과
 이상도, 조용원: 계명의대(동산의료원) 신경과
 이상암: 울산의대(서울아산병원) 신경과
 이세진: 영남의대 신경과
 이준홍, 임성룡: 일산공단병원 신경과
 정경천: 경희의대 신경과
 정대수: 부산의대 신경과
 주민경: 한림의대(평촌성심병원) 신경과
 허 경: 연세의대 신경과
 명성민: 연세의대 의학통계학과
 양현아: 한국 GSK 의학담당

REFERENCES

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
2. Mac Donald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000;48:833-41.
3. French JA, Kanner AM, Bautisa J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252-60.
4. Korean Zonisamide Study Group. Double-blind, randomized, comparative clinical trial of zonisamide and carbamazepine as initial monotherapy in newly diagnosed epilepsy. *J Korean Epilepsy Soc* 1993;3:50-7.
5. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Rev Neurosci* 2004;5:553-64.
6. Choi HM, Morrell MJ. Review of lamotrigine and clinical applications in epilepsy. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:243-51.
7. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of la-

- motrigine and carbamazepine as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345:476-9.
8. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, *et al.* Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601-7.
 9. Reunanen M, Dam M, Yuen AWC. A randomized open multicenter comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;23:149-55.
 10. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, *et al.* A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46:145-55.
 11. Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, Marson AG. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* 2006;66:1310-7.
 12. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al.* The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
 13. Mullens EL. Clinical experience with lamotrigine monotherapy in adults with newly diagnosed epilepsy: A review of published randomized clinical trials. *Clin Drug Invest* 1998;16:125-33.